

KURU

Data de aceite: 02/09/2023

Verônica Galvão Brunhara

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0002-8308-331X>

Ana Clara Salviano Machado

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0009-0003-1091-106X>

Diego Vilela Amaral

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0003-2531-8376>

Gérsika Bitencourt Santos

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0003-0849-2786>

INTRODUÇÃO

Kuru, a primeira doença priônica, foi descoberta por D. Carleton Gajdusek e originou-se na população Fore, na Nova Guiné. Ela recebeu esse nome pois Kuru significava “tremendo de febre ou frio”, clínica característica dos pacientes

acometidos. Além disso, também foi a primeira doença priônica transmitida para primatas não humanos com tecido cerebral derivado de autópsia e foi classificada como uma encefalopatia espongiforme transmissível. (LIBERSKI et al., 2019).

Ela faz parte de um grupo de doenças neurodegenerativas fatais biologicamente únicas, que tem como recurso a conversão pós-traducional de codificação de host, proteína priônica celular (PrPC) a uma isoforma anormal, designada PrPSc. O processo da doença pode ser desencadeado por mutações hereditárias da linhagem germinativa no gene da proteína priônica humana (PRNP), infecção com tecido infectado pelo príon ou por eventos raros que geram PrPSc. (COLLINGE, 2001).

A susceptibilidade genética é importante tanto em casos esporádicos quanto em formas adquiridas de doença priônica humana. O PrP humano tem um polimorfismo comum, com metionina ou

valina presente no resíduo 129. (COLLINGE, 2001).

Assim como na doença de Creutzfeldt-Jakob, a homozigosidade no códon 129 (Met Met ou Val Val), está muito presente em pacientes com Kuru. Por outro lado, entre mulheres com mais de 50 anos de idade, há mais heterozigosidade (129 Met Val), o que confirma na vantagem heterozigótica com relação à sobrevivência de pacientes com Kuru. (COLLINGE et al, 2006; MEAD et al., 2008).

A tipagem molecular dos casos de Kuru baseados na mobilidade eletroforética das bandas des, mono e diglicosiladas de PrPSc após a digestão da proteinase K (presente nos cérebros dos indivíduos e adquiridos com o canibalismo) e encontraram os quatro principais tipos de PrPSc. Existe, ainda, outra classificação baseada em apenas dois tipos de PrPSc, porém o acordo entre defensores de nenhuma das classificações foi alcançado. (WADSWORTH et al., 2008).

ETIOLOGIA

A princípio, pesquisadores acreditavam que a etiologia da doença de Kuru era hereditária, visto que acometia pessoas da mesma tribo de nativos na Nova Guiné, os Fore. Já esses nativos acreditavam que a Kuru era resultado de alguma feitiçaria praticada por algum oponente. Para eles, isso aconteceria quando um feiticeiro ganhava uma parte do corpo da vítima, alimentos parcialmente consumidos ou até mesmo uma peça de roupa e colocava esses itens em folhas e encadernações feitas em um “pacote kuru”, que era enterrado em um terreno pantanoso. À medida que o pacote se desintegrava, o tremor característico da Kuru era registrado no corpo da vítima. (LIBERSKI et al., 2019).

Embora a etiologia da Kuru fosse considerada infecciosa, os pacientes acometidos não apresentavam clínica meningoencefálica, pleocitose no líquido ou proteinorraquia, bem como ausência de sinais de patologia cerebral inflamatória na autópsia. Nem mesmo estudos ambientais, genéticos e tentativas de transmissão a roedores obtiveram sucesso na descoberta de uma hipótese sustentável para a verdadeira causa da doença. (LIBERSKI et al., 2019).

Porém, após estudos com inoculações de materiais cerebrais de pacientes com kuru em chimpanzés, foi descoberto que a verdadeira etiologia era o canibalismo praticado por essa tribo, onde eles se alimentavam do cérebro dos falecidos em busca de adquirir conhecimento. Ao alimentarem-se dos cérebros, também era adquirido o príon causador da Kuru. Dessa forma, os príons alteram as células nervosas e formam um tecido cerebral anormal, gerando lesões progressivas e irreversíveis. (ASHER et al., 1993; LIBERSKI et al., 2019).

EPIDEMIOLOGIA

Nas décadas de 1940 e 1950, houve um aumento da incidência de Kuru, atingindo uma taxa de mortalidade de aproximadamente 3,5% em pessoas das aldeias Fore. Essa taxa de mortalidade não foi igual entre homens e mulheres, causando uma distorção dos parâmetros populacionais, atingindo valores de 1:1,67 até 1:1,3 (proporção mulher-homem). Além disso, foi verificado que a transmissão de Kuru para crianças parou na década de 50 quando o canibalismo deixou de ser praticado, visto que havia quase total ausência de casos em crianças nascidas após 1954. (LIBERSKI et al., 2019).

Percebeu-se que quando irmãos eram infectados por Kuru, eles tendiam a morrer na mesma idade, o que sugeria que essa infecção ocorreu com a mesma idade. Isso levou os pesquisadores a fazerem um cálculo de idade mínima de exposição, que para homens era de 1 a 6 anos. (LIBERSKI et al., 2019).

CARACTERIZAÇÃO

A febre Kuru caracteriza-se por ser uma rara doença neurodegenerativa, infecciosa, causada por um príon. Os cientistas se interessaram no kuru, principalmente porque mostra como as doenças causadas por príons podem ser transmitidas de pessoa a pessoa.

Até o início da década de 60, kuru era bem comum em Papua Nova Guiné. Provavelmente os príons eram adquiridos durante um ritual funerário, que consistia em comer os tecidos de um parente morto como sinal de respeito (canibalismo ritual). (ASANTE et al., 2015).

O kuru provavelmente começou quando os tecidos contaminados com príons de uma pessoa com a doença de Creutzfeldt-Jakob eram comidos. O kuru era mais frequente entre as mulheres e as crianças, porque a elas era dado o cérebro para comer, o qual era o mais infeccioso. Esses rituais foram proibidos desde a década de 50 e o kuru foi praticamente eliminado. (ASANTE et al., 2015).

Hoje em dia, poucas pessoas desenvolvem kuru, se houver. Entretanto, foram relatados onze casos de kuru entre 1996 e 2004. Esses casos sugerem que, depois que uma pessoa for infectada, pode levar mais de 50 anos para começarem a surgir os sintomas. (ASANTE et al., 2015).

ALTERAÇÕES

No Kuru, as alterações estão limitadas à substância cinzenta cerebelar. A microscopia eletrônica pode identificar estruturas como as “fibrilas associadas ao Scrapie” ou os chamados “príons rods” (constituídos de dois filamentos de 4-6nm de diâmetro

helicoidais). Placas podem estar presentes com propriedades de coloração amilóide em cerebelos de pacientes com Kuru. Também podem ser encontradas placas “floridas” (placas imuno-reativas do PrP e têm um centro eosinofílico com periferia clara, envolvidos pelas alterações espongiiformes). (OKAMOTO, 2004).

SINTOMAS

Quando há a manifestação dos sintomas, o paciente vai a óbito dentro de, no máximo, 1 ano. Todavia, tipicamente a maior parte dos pacientes morrem dentro de 3 a 6 meses. Estes príons levam a alterações nas células nervosas, com consequente formação de tecido cerebral anormal, ocasionando lesões progressivas e incuráveis no cérebro. (LIBERSKI et al., 2012).

Existem três estágios da febre Kuru, de acordo com a evolução das manifestações clínicas. São a fase ambulatorial, caracterizada por tremores generalizados, perda de coordenação dos movimentos, disartria e presença de danos cerebrais incipientes. O estágio sedentário, que caracteriza-se pela perda de capacidade de deambular de modo independente, tremores mais severos, ataxia e sintomas psiquiátricos como instabilidade emocional, depressão e bradipsiquia, (durante esta fase, a degeneração muscular ainda não é evidente e os reflexos tendinosos encontram-se preservados) e a fase terminal, a qual consiste na perda da independência, ataxia severa, tremores, disartria, incontinência urinária e fecal, disfagia, ulcerações cutâneas e convulsões que levam à morte. (LIBERSKI et al., 2012).

DIAGNÓSTICO

No decorrer da doença era esperado o aparecimento clínico de tremores “tiritantes” e ataxia cerebelar insidiosa, que progrediam até a incapacitação total e óbito. Inicialmente era observado instabilidade da marcha e postural, juntamente com ataxia distal dos membros superiores e também dos olhos, além da dificuldade de fala. Indícios de cefaleia e dores em membros eram notados em alguns pacientes. Nessa fase, os tremores eram desordenados e com resposta branda de hipersensibilidade ao frio, com uma importante pista diagnóstica precoce, que consistia na inabilidade de se equilibrar em um único pé apoiado. (ARAUJO e DE OLIVEIRA, 1998).

Com o avanço da doença, em segundo estágio, a deambulação sem algum tipo de apoio não é mais possível. A dificuldade de fala e a ataxia progridem e apresenta-se uma rigidez associada a mioclonias. (ARAUJO e DE OLIVEIRA, 1998).

Na fase terminal, a todos os achados descritos se tornam exacerbados incapacitando

o paciente, o qual apresenta flacidez generalizada, sinais de comprometimento do bulbo, incontinência tanto urinária, quanto fecal, sendo incapaz, também, de ingerir sólidos ou líquidos pela grave disfagia presente. (ARAUJO e DE OLIVEIRA, 1998).

Além desses sinais clínicos, a neuropatologia mostra alterações espongiiformes e vacúolos intraneuronais no córtex cerebral e neurônios binucleados proeminentes.

Entre os exames clínicos, em geral para doenças priônicas, o teste para enzimas e proteínas do sangue e do líquido pode detectar achados característicos. Eletroencefalograma e ressonâncias magnéticas são importantes para descartar outras doenças e evidenciar estágios avançados de lesões e, avançando na especificidade, certas proteínas só são reveladas por procedimentos cirúrgicos que retiram tecidos do cérebro, sendo um método invasivo arriscado in vivo. (LIBERSKI et al., 2012).

TRATAMENTO

Apesar de não se ter um tratamento eficaz para doenças priônicas em geral, vários compostos estudados mostraram ter efeitos limitados em modelos animais. A maioria deles, infelizmente, mostra significância somente quando administrados tempos antes do início clínico ou são de alta toxicidade ou biodisponibilidade. Esses compostos têm como base estabilizar a proteína causadora e impedir sua replicação. Não há bases consistentes para uso de vacinas ou qualquer outro tipo de imunização passiva e, portanto, ao decorrer da doença é importante priorizar o cuidado paliativo humanizado, sempre focando no paciente, minimizando o máximo possível de sintomas, e nos familiares. (ARAUJO e DE OLIVEIRA, 1998; COLLINGE, 2001).

PREVENÇÃO

A transmissão da doença de kuru se deve às práticas de endocanibalismo que aconteciam na área remota de Papua Nova Guiné, em que se resultava na passagem de príons de humano para humano. Logo a prevenção consiste em evitar a ingestão do príon, que é o agente causador. (LIBERSKI et al., 2012)

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO, Abelardo de Queiroz Campos; DE OLIVEIRA, André Luiz dos Anjos. **Doenças por príons**. Revista Neurociências, v. 6, n. 1, p. 33-46, 1998.
2. ASHER, D. M. et al. **Transmission of human spongiform encephalopathies to experimental animals: comparison of the chimpanzee and squirrel monkey**. Developments in biological standardization, v. 80, p. 9-13, 1993.

3. ASANTE, Emmanuel A. et al. **A naturally occurring variant of the human prion protein completely prevents prion disease.** *Nature*, v. 522, n. 7557, p. 478-481, 2015.
4. COLLINGE, John. **Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis.** *Annual review of neuroscience*, v. 24, n. 1, p. 519-550, 2001.
5. COLLINGE, John et al. **Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods.** *The Lancet*, v. 367, n. 9528, p. 2068-2074, 2006.
6. LIBERSKI, Pawel P. et al. **Kuru: genes, cannibals and neuropathology.** *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 71, n. 2, p. 92-103, 2012.
7. LIBERSKI, Pawel P. et al. **Kuru, the first human prion disease.** *Viruses*, v. 11, n. 3, p. 232, 2019.
8. MEAD, Simon et al. **Genetic susceptibility, evolution and the kuru epidemic.** *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 363, n. 1510, p. 3741-3746, 2008.
9. OKAMOTO, Ivan Hideyo. **Encefalopatia Espongiforme Sub-aguda: Demências priônicas.** *Revista Neurociências*, v. 12, n. 1, p. 21-23, 2004.
10. WADSWORTH, Jonathan DF et al. **The origin of the prion agent of kuru: molecular and biological strain typing.** *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 363, n. 1510, p. 3747-3753, 2008.